Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *R. Doerr*

Zur Permeabilität der Blut-Liquorschranke

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Basel

vorgelegt von

Ubald Kottmann

aus Solothurn

1939

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. *R. Doerr*

Tag der Promotion: 23. Dezember 1939

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten", 122. Band, 3. Heft
(Verlag von Julius Springer, Berlin W 9)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546711_0075

In seiner zusammenfassenden Darstellung „Die Blut-Liquorschranke" schreibt *Walter* (l. c. S. 124): „Für Kolloide ist die Blut-Liquorschranke normalerweise undurchlässig. Daß dieser Unterschied gegenüber den Kristalloiden und molekular gelösten Substanzen kein scharfer ist, ergibt sich schon daraus, daß auch physikalisch-chemisch fließende Übergänge (Semikolloide) zwischen ihnen bestehen. Das wesentliche ist offenbar die Diffusionsfähigkeit, die ihrerseits wiederum weitgehend vom Dispersionsgrad abhängt." Danach würden also nur Substanzen von relativ niederem Molekulargewicht, welche in Wasser den Verteilungszustand „echter" Lösungen annehmen, die Blut-Liquorschranke passieren. In ähnlichem Sinne äußern sich *Krebs* und *Wittgenstein:* „Die Impermeabilität der Blut-Liquorschranke für Eiweißkörper ist eine absolute."

In der Infektionspathologie hat sich diese dogmatische Fassung eingebürgert und tritt uns als wesentliches Element zahlreicher Beweisführungen und Hypothesen entgegen. Neben dem Phänomen des lokalen Tetanus stellt sie das Fundament der Lehre von der Pathogenese des Wundstarrkrampfes dar, wie sie von *H. Horst Meyer* aufgestellt und ausgebaut wurde. Die experimentelle Erforschung der neurotropen Virusarten operiert mit ihrer uneingeschränkten Richtigkeit wie mit einer Prämisse, die keines besonderen Beweises bedarf und die unbedenklich herangezogen werden darf, um beispielsweise das Versagen intravenöser Virusinjektionen zu erklären oder die zentripetale Viruswanderung in peripheren Nerven als einzig möglichen Weg zum Gehirn oder Rückenmark hinzustellen[1]. Schließlich hat die Überzeugung von der absoluten Impermeabilität der Blut-Hirn- und Blut-Liquorschranken dazu geführt, die Versuche einer Serotherapie der Virusinfektionen des Zentralnervensystems (Poliomyelitis) als völlig aussichtslos zu bezeichnen; nur sehr wenige Autoren, wie *C. Hallauer*, vertreten in dieser Angelegenheit einen weniger ablehnenden und sachlich besser begründeten Standpunkt.

In den letzten Jahren ist aber in manchen Beziehungen ein Umschwung eingetreten, der durch experimentelle Ergebnisse veranlaßt war, der sich aber gegen die bisherige Auffassung noch nicht allgemein durchzusetzen vermochte. Es konnte vor allem gezeigt werden, daß selbst Partikel,

[1] Vgl. *Doerr:* Die Ausbreitung der Virusarten im Wirtsorganismus, im Handbuch der Virusforschung, 2. Hälfte, S. 690.

welche größer sind als die Moleküle der Serumproteine, die Blut-Liquorschranke passieren können. So fand *K. Burckhardt,* daß Coliphagen die Blut-Liquorschranke passieren, und zwar in doppelter Richtung, indem sie sich nach intravenöser Injektion im Liquor, nach intracisternaler im Blut nachweisen lassen. In einer späteren, noch im Druck befindlichen Arbeit, konnte ferner *Burckhardt* feststellen, daß sich ein Stamm von Staphylokokkenphagen, von geringfügigen quantitativen Differenzen abgesehen, ebenso verhielt, wie die früher geprüften Coliphagen, daß dagegen der Nachweis von Subtilisphagen im Liquor nach intravenöser Injektion nur sehr selten gelang; wurden Gemische von Coli- und Subtilisphagen in die Blutbahn gebracht, so traten nur die erstgenannten im Liquor auf. Da die Subtilisphagen nach den Ultrafiltrationsbestimmungen von *Levaditi, Paic, Voet* und *Krassnoff* einen erheblich größeren Durchmesser haben als die Coli- und Staphylokokkenphagen, macht *Burckhardt* diesen Umstand für ihr abweichendes Verhalten gegenüber der Blut-Liquorschranke verantwortlich, eine Auffassung, die, wie später gezeigt werden wird, auch die Einstellung zu den hier mitgeteilten Untersuchungen und ihrer literarischen Vorgeschichte entscheidend beeinflußt.

Praktisch wie auch theoretisch gleich wichtig und deshalb auch besonders häufig geprüft ist nämlich die Frage, ob Antikörper vom Blut aus in den Liquor übertreten können. Trotz des außerordentlich umfangreichen Schrifttums, das sich mit diesem Problem befaßt, konnte jedoch bis heute keine Einigkeit erzielt werden. Einer großen Reihe von Autoren, welche nie einen Übertritt von Antikörpern aus dem Blut in den Liquor konstatieren konnten, stehen ebenso zahlreiche gegenüber, die positive Befunde zu verzeichnen hatten. Wir geben nachstehend eine kurze Übersicht über die vorliegenden Daten.

Negative Angaben. Widal und *Sicard* (1897) konnten bei Typhuskranken keine Agglutinine im Liquor finden, selbst wenn der Titer des Blutserums 1:12000 betrug. *Roux* und *Borrel* (1898) stellten fest, daß gegen Tetanus immunisierte Tiere nicht gegen cerebrale Applikation des Toxins geschützt sind. *Becht* und *Greer* (1910) konnten bei Hunden mit hohem Amboceptorgehalt des Blutes keinen hämolytischen Amboceptor im Liquor nachweisen. *Ciuca* (1911) fand keinen Übertritt von Antitoxin in den Liquor, *Lemaire* und *Debré* (1911) keinen Übertritt von Präcipitin. *Amoß* und *Eberson* (1913) konnten im Liquor immunisierter Affen kein Meningokokkenagglutinin feststellen. *Ciuca* und *Danielopolu* (1913) fanden im Liquor immunisierter Menschen keinen anaphylaktischen Antikörper. *Bieling* und *Weichbrodt* (1922) stellten beim Menschen kein Übertreten von Agglutininen gegen Proteus X 19 in den Liquor fest. *Kolmer* (1925) betont die Abwesenheit von Antitoxinen im Liquor unter normalen Verhältnissen. *Mader* und *Sänger* (1925—26) fanden beim Menschen eine Permeabilität der Blut-Liquorschranke für Agglutinine nur beim Säugling. *Mutermilch* (1926 und 1927) konnte beim Kaninchen niemals Antikörper im Liquor nachweisen, sofern die Meningealverhältnisse normal waren. Das gleiche Resultat erzielten *le Fêvre de Arric* und *Millet* (1927). *Ponomarew* und *Tchechkoff* (1927) konnten unter normalen Verhältnissen kein Übertreten von gegen Tollwut gerichteten Antikörpern in den Liquor feststellen. *Feldmann, Israelsson, Bojewskaja* und *Moreinis* (1928) fanden von 11 geprüften Kaninchen nur bei 3 Tieren Übertreten von Hämolysinen aus

dem Blut in den Liquor, wovon aber 2 erhöhte Zellzahl im Liquor aufwiesen. *Mutermilch* und *Salomon* (1931) fanden beim Kaninchen niemals Übertritt von Agglutininen, Hämolysinen und Antitoxinen aus dem Blut in den Liquor. *Shibuya* (1931) stellte im Liquor Typhuskranker niemals gegen Typhusbacillen gerichtetes Agglutinin fest. *Pawlow* (1935) fand kein Übertreten von Agglutininen in den Liquor. *Ponomarew* und *Perotti* (1935) konnten keinen Übertritt von Tetanustoxin vom Blut in den Liquor von Kaninchen nachweisen. *Ponomarew* und *Kanarewskaja* (1936) fanden kein Übertreten von anaphylaktischem Antikörper vom Blut in den Liquor. *Vio* (1936) fand keinen Übertritt von Typhusagglutinin aus dem Blut in den Liquor (wobei er allerdings Titer bis 1:20 als = 0 bezeichnet).

Positive Resultate. Ransom (1900) fand bei einem hochimmunisierten Pferd Übertreten von Tetanusantitoxin aus dem Blut in den Liquor, und zwar im Verhältnis von 1:250 zum Bluttiter. *Koller* (1902) berichtet sogar über Agglutinationstiterwerte im Liquor, die $^1/_{10}$ derjenigen im Blut betrugen. *Brande* und *Carlson* (1908) stellten Typhusagglutinine im Liquor von immunisierten Hunden und Katzen fest. *Hectoen* und *Carlson* (1910) fanden hämolytischen Amboceptor im Liquor von immunisierten Hunden, nicht aber Agglutinine. *Kafka* (1912) konnte im Liquor eines immunisierten Hundes Spuren von Präcipitinen, Agglutininen und Hämolysinen feststellen. *Zaloziecki* (1913) stellte Übertreten von Typhusagglutininen aus dem Blut in den Liquor fest, wenn ihr Bluttiter 1:1000 und mehr betrug. *Weil* (1917) konnte ebenfalls den Übergang von Typhusagglutininen aus dem Blut in den Liquor bei hohem Bluttiter nachweisen. *Starkenstein* und *Zitterbart* (1918) fanden im Liquor Typhus- und Fleckfieberkranker die entsprechenden Agglutinine in einem Verhältnis von 1:500 bis 1:1000 zu deren Titer im Blut. Dasselbe konnten sie auch an Kaninchen feststellen. Desgleichen stellten *Lapin* und *Senevet* (1919) Übertreten von Agglutininen bei Fleckfieberkranken fest. *Stern* und *Gautier* (1921) fanden ein Übertreten von „anaphylaktogenen Stoffen", nicht aber ein solches von andern Antikörpern. *Singer* und *Münzer* (1926) konnten beim Menschen sowohl Übertreten von Hämolysinen als auch von Agglutininen bei genügend hohem Bluttiter feststellen. *Descombey* (1929) wies die Passage von Tetanustoxin durch die Schranke ins Gehirn nach. *Freund* (1930) fand bei aktiver Immunisierung von Kaninchen einen Übertritt von Typhusagglutininen in den Liquor, und zwar betrug der Agglutinintiter im Liquor $^1/_{200}$ bis $^1/_{500}$ desjenigen im Blute. Bei passiver Immunisierung war dieses Blut-Liquorverhältnis $^1/_{250}$ bis $^1/_{1000}$. *Ramon* und *Descombey* (1931) stellten bei Pferden sowohl Übertritt von Tetanustoxin als auch Tetanusantitoxin vom Blut in den Liquor fest. Diese Stoffe fanden sich im Liquor in einer 100mal geringeren Konzentration als im Blut. *Teneff* (1932) stellte bei menschlichen Fällen ein Übertreten von Isoagglutininen in den Liquor fest. *Parr* und *Goodale* (1934) fanden Übertritt von Isohämagglutininen in den Liquor. *Harmon* (1937) wies bei Affen mit Poliomyelitis anterior Passage von Diphtherieantitoxin, nicht aber von anderen geprüften Antikörpern nach. *Nélis* (1938) stellte bei Kaninchen den Übergang von Typhusagglutinin und Staphylokokkenagglutinin aus dem Blut in den Liquor im Verhältnis von ungefähr 1:5000 fest.

Schließlich sei noch auf eine erst kürzlich (Mai 1939) erschienene Publikation von *R. Sohier* und *Ch. Jaulmes* hingewiesen, in welcher man außer einer reichhaltigen Übersicht über das einschlägige Schrifttum auch einen Bericht über eigene Untersuchungen der genannten Autoren findet, welche sich mit dem quantitativen Nachweis von Tetanus- und Diphtherieantitoxin im Liquor von aktiv und passiv immunisierten Menschen befassen. Die Befunde waren zum Teil positiv, und zwar unter Umständen, welche eine akzidentelle Schädigung der Blut-Liquorschranken bzw. der Leptomeningen auszuschließen erlaubten. Der Titer der Antitoxine im Liquor war im Vergleich zum Titer des Blutserums stets sehr niedrig und der Nachweis im Liquor gelang überhaupt nur, wenn das Blut genügende Mengen Antitoxin enthielt (1 A.E. pro Kubikzentimeter Tetanusantitoxin oder 3 A.E. pro Kubik-

zentimeter Diphtherieantitoxin). Besonderes Interesse verdient mit Rücksicht auf die folgenden Auseinandersetzungen die Angabe, daß das Tetanusantitoxin leichter aus dem Blute in den Liquor übertrat, wenn es in Form von Pferdeserum passiv zugeführt als wenn es infolge einer aktiven Immunisierung mit Anatoxin im Organismus der Versuchsperson erzeugt worden war.

Worauf sind nun die schroffen Gegensätze der tatsächlichen Ergebnisse zurückzuführen? In erster Linie wird man naturgemäß geneigt sein, die negativen Befunde durch ungeeignete oder präziser ausgedrückt, durch a priori aussichtslose Versuchsanordnungen zu motivieren. In einer Reihe von Fällen kann dieser Sachverhalt noch nachträglich einwandfrei festgestellt werden, so z. B., wenn der Übergang von präcipitierenden Antikörpern aus der Zirkulation in den Liquor nachgewiesen werden sollte. Es ist bekannt, daß man bei der Immunpräcipitation das Antigen hochgradig verdünnen kann, daß aber die sichtbare Flockung ausbleibt, wenn man die Konzentration des antikörperhaltigen Serums (des „Präcipitins") im Reaktionsvolumen nur wenig erniedrigt. Da selbst bei einem sehr hohen Präcipitinspiegel im Blut nur ein weit geringerer Präcipitingehalt im Liquor zu erwarten ist, so wird die Reaktion mit dem Liquor aus diesen rein quantitativen Gründen mißlingen, zumindest, wenn man sich an die übliche Technik hält; das bedeutet aber nicht, daß das Präcipitin durch die Blut-Liquorschranke vollständig zurückgehalten wurde. Bei andern Antikörpern (Agglutininen, hämolytischen Amboceptoren, Antitoxinen) liegen die Bedingungen für den Nachweis kleiner Mengen bzw. niedriger Konzentrationen ungleich günstiger; da aber auch in dieser Gruppe diametral entgegengesetzte Resultate erzielt wurden, müssen noch andere Faktoren im Spiele gewesen sein.

Zunächst lassen die vorliegenden Angaben (*Ransom, Zaloziecki, Starkenstein* und *Zitterbart, J. Freund, Ramon* und *Descombey, Nélis, Sohier* und *Jaulmes* u. a.) keinen Zweifel zu, daß der Titer des Antikörpers im Liquor stets ganz erheblich hinter dem Titer im Blutserum desselben Individuums zurückbleibt, und daß die Chancen positiver Befunde im Liquor an eine gewisse Höhe des Antikörperspiegels im Blut gebunden sind; die Nichtberücksichtigung dieser quantitativen Verhältnisse dürfte eine ansehnliche Quote der Mißerfolge verschuldet haben. Nach den Untersuchungen von *K. Burckhardt* wird ja auch die Passage der Phagen vom Blut in den Liquor und umgekehrt von der Phagenkonzentration beherrscht, welche man auf der einen Seite der Barriere herstellt.

Es kommt aber noch ein Moment in Betracht, das in früherer Zeit keine oder doch keine genügende Beachtung erfuhr. „Typhusagglutinin", „Hammelhämolysin", „Tetanusantitoxin" usw. sind, sofern man nur die serologische Spezifität und die Wirkungsweise ins Auge faßt, einheitliche bzw. bestimmte Begriffe, in chemisch-physikalischer Beziehung sind sie es nicht. Die Antikörper sind, wie man sich bis vor kurzem auszudrücken pflegte, an die Globuline der Blutsera „gebunden".

Die Serumglobuline verschiedener Tierspezies sind aber nicht identisch und in ein und demselben Serum kommen Globuline vor, die sich voneinander unterscheiden, vor allem durch ihre Löslichkeit, durch ihr Molekulargewicht und ihre Diffusibilität; seit den grundlegenden Arbeiten von *E. P. Pick* wußte man, daß beispielsweise das Diphtherieantitoxin im Pferdeserum im Pseudoglubolin enthalten ist, während es aus Ziegenserum mit dem Euglobulin abgeschieden wird. Wenn man daher den Übergang von Diphtherieantitoxin in den Liquor an Ziegen prüfen wollte und zu diesem Zweck einerseits aktiv immunisierte und auf der anderen Seite Tiere verwenden würde, welchen man antitoxisches Pferdeserum intravenös injiziert hat, sind gegensätzliche Ergebnisse möglich, ja geradezu von vornherein wahrscheinlich (vgl. hierzu die bereits zitierten Angaben von *Sohier* und *Jaulmes* über den Übergang von Tetanusantitoxin aus dem Blut in den Liquor bei aktiv und passiv immunisierten Menschen).

Die Situation hat nun in den letzten Jahren in mehrfacher Hinsicht bedeutungsvolle Verschiebungen erfahren. Die Antikörper selbst werden nunmehr ziemlich allgemein als modifizierte Globuline aufgefaßt, und zwar, was in dem hier erörterten Zusammenhang besonders zu betonen ist, als Globuline, deren Molekulargewicht von jenem der normalen Globuline des Serums, in welchem sie vorhanden sind, abweichen kann. Wir können hier auf die experimentellen Beweise für diese Thesen nicht näher eingehen und müssen uns mit einigen Hinweisen begnügen. So stellte z. B. *E. A. Kabat* mit Hilfe der Ultrazentrifuge fest, daß sich die Antikörper aus Antipneumokokkensera vom Rind, Pferd und Schwein in Form von „schweren Proteinen" mit einem Molekulargewicht von etwa 990000 isolieren lassen, während die gleich benannten Antikörper aus den Sera von Mensch, Kaninchen und Affe die molekularen Dimensionen der normalen γ-Globuline haben (vgl. hierzu *A. Tiselius*). Vergleiche der Proteine in normalem Pferdeserum und in Antipneumokokkenserum vom Pferde wurden — zum Teil schon vorher — auch von *Wyckoff, Heidelberger, Pederson* und *Tiselius, Tiselius, Chow* und *Goebel, Green, McKhann, Kapnick* und *Fahey* angestellt mit dem Ergebnis, daß im Immunserum ein Globulin von besonderen Eigenschaften vorhanden ist, welches im Normalserum fehlt und sich durch eine höhere Sedimentierungskonstante, ein großes Molekulargewicht und einen im alkalischen liegenden isoelektrischen Punkt auszeichnet. *M. Paic* prüfte mit der Ultrazentrifuge von *Henriot* und *Hugenard* Antihammelhämolysine vom Kaninchen und fand, daß das Hämolysin 2,3mal rascher als die Globuline und 4,6mal rascher als die Albumine der gleichen Sera sedimentierte, woraus sich unter gewissen Voraussetzungen ein Molekulargewicht von 420000 ergeben würde. Selbst damit sind die Komplikationen keineswegs erschöpft. *E. A. Kabat* sowie *Tiselius* und *Kabat* stellten fest, daß im Serum von Pferden *bei lange fortgesetzter Immuni-*

sierung neue, vorher nicht vorhandene, durch besondere Sedimentierungskonstanten und elektrochemische Eigenschaften ausgezeichnete Antikörperkomponenten auftreten, so daß also auch die Bezeichnung „Antipneumokokkenserum vom Pferd" versuchstechnisch differente Objekte umfassen kann. Endlich kommt zweifellos auch noch die *Gestalt* der Antikörpermoleküle für Permeabilitätsprüfungen in Betracht. Die Phagenelemente werden von allen Autoren, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben, als kugelige Gebilde bezeichnet (*M. Schlesinger* u. a.), so daß sich *K. Burckhardt* bei seinen vergleichenden Untersuchungen über die Passage von verschieden großen Phagen durch die Blut-Hirnschranke auf die identische sphärische Konfiguration der Versuchsobjektive berufen konnte. Die Moleküle der Antikörperglobuline müssen aber nicht sphärisch sein (*J. R. Marrack, Paic, E. A. Kabat* u. v. a.); die Moleküle des schweren Antikörperproteins aus Antipneumokokkenserum vom Pferde zeigen in ihren Lösungen das Phänomen der Strömungsanisotropie und sind daher stäbchenförmig, schätzungsweise 100 m μ lang und 4 m μ breit *(E. A. Kabat)*.

Aus diesen Ausführungen ergeben sich zwei unmittelbare Konsequenzen. Die Frage, ob die Blut-Liquorschranke für Antikörper durchlässig ist oder nicht, hat in dieser Fassung keine sachliche Berechtigung. Das Experiment könnte sich, wenn verwertbare Aufschlüsse gefordert werden, nur mit *bestimmten* Antikörpern befassen, die nicht nur hinsichtlich ihrer serologischen Spezifität und Wirkungsweise, sondern auch in Beziehung auf ihre physikalischen Eigenschaften bekannt sein sollen; zumindest müßte die Tierspezies angegeben werden, von welcher die antikörperhaltigen Sera gewonnen wurden, und die erzielten Resultate der Permeabilitätsprüfung würden strenggenommen nur für die Tierspezies gelten, an welcher der Versuch ausgeführt wurde, da die Blut-Liquorschranke bei verschiedenen Arten verschieden dicht sein könnte. Zweitens erkennt man, daß die Durchlässigkeit der Schranke für normale Serumproteine keinen sicheren Schluß auf die Passage von Antikörpern derselben Serumart erlaubt. Dies auch aus dem Grunde, weil ja die verschiedenen Proteine eines Serums verschiedene Molekular- oder Teilchengewichte haben; für Serumalbumin sind die Werte wesentlich niedriger als für Serumglobulin (etwa 60000 gegen 140000). Wenn man daher im Liquor auftretendes Serumprotein nachweist, aber nicht bestimmt, ob es sich um Albumin oder Globulin handelt, ist eine Aussage über die Antikörperpassage nicht möglich, weil die Antikörper ja an die Serumglobuline gebunden bzw. selbst modifizierte Serumglobuline sind.

Sollte allerdings die eingangs zitierte Behauptung von *Krebs* und *Wittgenstein* richtig sein, daß die Blut-Liquorschranke für Eiweißkörper absolut impermeabel ist, so wäre damit auch implicite die Undurchlässigkeit für Antikörper bewiesen. In älteren Arbeiten, auf welche sich offenbar *Krebs* und *Wittgenstein* sowie *Walter* beziehen, wird nun in der

Tat behauptet, daß Eiweißkörper (Serumproteine) die Barriere nicht zu passieren vermögen. *Lemaire* und *Debré* injizierten große Dosen Pferdeserum Hunden intravenös und konnten im Liquor das artfremde Protein nicht feststellen. *Ciuca* und *Danielopolu* kamen beim Menschen zu dem gleichen negativen Ergebnis. *Burtenshaw* konnte zwar kürzlich (1938) beim Menschen den Übertritt von Pferdeserumeiweiß aus dem Blut in den Liquor konstatieren, aber seine Untersuchungen wurden an Patienten vorgenommen, welche an Meningitis meningococcica litten, und dürfen daher nicht ohne weiteres auf normale Verhältnisse übertragen werden; es ist bekannt, daß entzündliche Veränderungen der Hirnhäute die Permeabilität der Blut-Hirnschranke erhöhen.

Diese Sachlage veranlaßte uns zunächst einmal die Passage von Pferdeserumprotein am Kaninchen zu prüfen, in der Absicht, später auf den Durchtritt von Antikörpern in der Weise einzugehen, wie es die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse über die physikalische Beschaffenheit der Antikörper erheischen.

Eigene Versuche.

Wir prüften die Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke für Serumproteine in beiden Richtungen, in einer ersten Versuchsreihe in der Richtung Liquor-Blut, in einer zweiten Versuchsreihe in der Richtung Blut-Liquor. Als Protein, dessen Übertritt wir feststellen wollten, wählten wir normales Pferdeserum, den häufigsten Träger der therapeutisch verwendeten Antikörper. Als Versuchstiere wählten wir frische, gesunde Kaninchen von annähernd 2 kg Körpergewicht. Den Nachweis des Pferdeserums führten wir mit einem gegen Pferdeserum gerichteten Kaninchenserum, das wir durch mehrmalige Injektion kleiner Mengen Pferdeserum gewonnen hatten. Das verwendete Serum des Tieres A 28 gestattete bei einiger Übung eine ziemlich genaue Feststellung der Verdünnung des Pferdeserums. Im Präcipitationsröhrchen bildete sich nämlich bei Überschichtung des unverdünnten Kaninchenserums mit Pferdeserumverdünnung ein je nach der Verdünnung verschieden starker Präcipitationsring aus. Bei einer Pferdeserumverdünnung von 1:18000 entstand dieser Ring nur mehr sehr langsam, war aber nach $2^1/_2$ Stunden deutlich ausgebildet. Bei höheren Verdünnungen des Pferdeserums kam es nicht mehr zur Bildung eines Ringes, sondern nur noch zu einer mehr oder weniger starken Trübung. Diese Trübungen bezeichneten wir je nach dem Grade als $\pm$ oder $+$. Wir legen Wert darauf, festzustellen, daß wir bei unseren Experimenten immer dasselbe Pferdeserum verwendeten, da es bekannt ist[1], daß das Serum selbst beim gleichen Tier von Probe zu Probe wechselt, ein Unterschied, der bei verschiedenen Tieren derselben Art noch größer ist und der sich bei einer genauen Titrierung störend bemerkbar machen würde.

[1] *Doerr* u. *Hallauer:* Z. Immun.forsch. **47**, 363f. (1926).

1. Versuchsreihe.

Übergang des Pferdeserums aus dem Liquor in das Blut.

12 Kaninchen im Gewicht von 2—$2^1/_2$ kg wurden entweder von Hand oder in einem Apparat mit stark flektiertem Kopf festgehalten. Nach Enthaarung und Joddesinfektion der Gegend wurde zwischen Occiput und oberem Rand des Atlas mit einer dünnen Nadel (Nr. 15) senkrecht in die Tiefe gestochen, der Widerstand der Membrana atlanto-occipitalis überwunden und aus der Cisterna cerebello-medullaris mit einer Spritze 0,6 ccm Liquor aspiriert. Darauf wurde die Spritze von der an Ort gebliebenen Nadel gelöst und mit einer vorbereiteten zweiten Spritze durch dieselbe Nadel 0,6 ccm körperwarmes Pferdeserum injiziert. Nach gut gelungener Operation zeigten die Tiere keinerlei Symptome von seiten des Zentralnervensystems, wie Schmerzäußerungen, veränderte Haltung, Nystagmus usw. Der aspirierte Liquor wurde zentrifugiert. Fanden sich im Zentrifugat Erythrocyten, so wurde die Punktion und damit der Versuch als nicht einwandfrei angesehen. Den Tieren wurde in verschiedenen Zeitabständen nach der intracisternalen Injektion aus der Ohrvene etwas Blut entnommen. Das daraus abgeschiedene Serum prüften wir im Präcipitationstest auf seinen Gehalt an Pferdeserum.

Zwischen dem 3. und 6. Tag nahmen wir bei jedem Tier noch eine Suboccipitalpunktion vor. Der gewonnene Liquor wurde zentrifugiert und, wenn er sich als blutfrei erwiesen hatte, auf den Gehalt an Pferdeserumprotein geprüft.

Die erhaltenen Resultate sind in der nachfolgenden Tabelle eingetragen. In dieser sind die 6 ersten Tiere solche, bei welchen die Punktion und Injektion in jeder Hinsicht einwandfrei verlief. Die folgenden Tiere sind solche, die nach der Punktion und Injektion des Pferdeserums Symptome von seiten des Zentralnervensystems aufwiesen oder bei denen der aspirierte Liquor nicht vollkommen blutfrei war. Diese Tiere sind trotzdem angeführt, weil es sich erwies, daß die an ihnen gewonnenen Resultate nicht prinzipiell von den andern verschieden waren, sondern nur zeitlich etwas abwichen.

Wir ersehen aus nachstehender Tabelle, daß in den Subarachnoidealraum injiziertes Pferdeserum immer, wenn auch nur sehr langsam, in das Blut übertritt. Bei Tieren, bei denen die Punktion optimal verlief, konnte das Pferdeserum im Blut erst nach 2 Stunden nachgewiesen werden; bei denjenigen, bei welchen die Meningen verletzt worden waren, war es schon nach 1 Stunde nachweisbar. Das heißt aber nicht, daß erst um diese Zeit die ersten Spuren Pferdeserum ins Blut gelangten, sondern nur, daß das Pferdeserum in dieser Zeit im Blut bereits eine Konzentration von mindestens 1:18000 erreicht hatte (Mindestkonzentration für den Nachweis mit unserem Antiserum). Wenn wir die Plasmamenge

Tabelle 1. Durchtritt von Pferdeserum aus dem Subarachnoidealraum (s. Anmerkung) im Liquor

Tier	Intervall zwischen der Injektion des Pferdeserums in							
	½ Std.	1 Std.	1½ Std.	2 Std.	3 Std.	6 Std.	9 Std.	12 Std.
LS 4	—		—			l+		+
LS 6		—		+				
LS 7		—		l+				
LS 8		—		sls +			+	
LS 9		—			+	+		
LS 11		—		l+		+		
LS 1		±			+			+
LS 2		s+			+			+
LS 3		+						+
LS 5		+		+				
LS 10		+			+	+		
LS 12		+		+		+		

In der Tabelle bedeuten:

\+ Nachweis von Pferdeserum im Blut positiv.

— Nachweis von Pferdeserum im Blut negativ.

l+ Bildung des Präcipitationsringes verlangsamt, erst nach einigen Minuten zu konstatieren.

sl+ Präcipitationsring erst nach > 15 Min. sichtbar.

eines Kaninchens von 2—2½ kg (als die in Betracht kommende Verdünnungsflüssigkeit) auf etwa 100 ccm schätzen (was wir später experimentell bestätigen konnten), so können wir sagen, daß nach 2 Stunden ungefähr 0,006 ccm Pferdeserum, d. h. die diesem Volum entsprechende Menge von Pferdeserumprotein aus dem Liquor in das Blut übergetreten waren. Das ist eine sehr kleine Menge, selbst wenn wir annehmen, daß ein gewisser Verlust durch Adsorption an Zellen des Blutgefäßsystems eintritt und daß dadurch ein Teil des übergetretenen Pferdeserums dem Nachweis entzogen wird. Die Geschwindigkeit der „meningealen Absorptionsdurchlässigkeit" *(Archard)* ist also für Pferdeserum sehr gering.

Die Konzentration des Pferdeserums im Blut wurde dann immer höher, um am 2. und 3. Tag ein Maximum zu erreichen (in der Tabelle nicht ersichtlich gemacht). Dann nahm sie allmählich wieder ab, am 8. und 9. Tage waren eben noch Spuren von Pferdeserum im Kaninchenblut nachweisbar und nach Ablauf dieser Frist fiel die Reaktion regelmäßig negativ aus. Auffälligerweise verschwand aber das Pferdeserum schon früher, nämlich schon am 4. oder 5. Tage aus dem Liquor. Man muß daher annehmen, daß im Liquor rasch die gewohnte Eiweißkonzentration wieder hergestellt wird und das zugeführte Pferdeserum aus dem Subarachnoidealraum weggeschafft wird.

ins Blut. Nachweis des Pferdeserums im Blut und in einigen Fällen (mit „Li" bezeichnet).
die Liquorzisterne und der Blutentnahme aus der Ohrvene.

2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag	10. Tag	11. Tag	12. Tag
	+		+		l +		slss +			
+	+		Li — +		l +		sls +			—
		+	Li — +	+		sls +			—	
+		+	Li — l +	+		sls +			—	
	+		+	l + Li — +	ls +		±	—		—
+										
+	Li s +		Li — s +	ls +						
	+		+		l +		sls +			—
+	+		+		l +		ls +			—
	+		l +		±					
		+		Li — +			±			—

ls + Präcipitationsring schwach ausgebildet und langsam entstehend.
slss + Sehr schwache und verzögerte Reaktion (entsprechend einer Pferdeserumverdünnung von 1:18000).

Anmerkung. Zwischen dem 3. und 6. Tag sind über den mit Blut erzielten Resultaten die Ergebnisse der Prüfung des Liquors auf das Vorhandensein von Pferdeserumeiweiß eingetragen.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß Pferdeserum vom Liquor cerebrospinalis aus in das Blut gelangt. Das ist ein Ergebnis, welches nach den vorliegenden Mitteilungen zu erwarten war. So schlossen schon *Netter* und *Debré* (1909), daß die Liquor-Blutschranke in der genannten Richtung für Pferdeserum durchgängig sein muß, weil sie nach Injektion von Pferdeserum in den Subarachnoidealraum beim Menschen Serumexantheme auftreten sahen. Auch das Verhalten anderer Stoffe, deren Übertritt aus dem Liquor in das Blut nachgewiesen wurde, steht mit der hier festgestellten Passage des Pferdeserums in Einklang. Es kann heute, besonders nach den Untersuchungen von *Rossi* (1932), der den Übertritt von Malariaplasmodien feststellte, und denen von *Burckhardt* (1939) und anderer Autoren, die den Übertritt von Phagen konstatierten als sicher gelten, daß nicht nur alle gelösten Stoffe, sondern auch corpusculäre Elemente vom Liquor aus in das Blut gelangen. Wie man sich diesen Durchtritt allerdings vorzustellen hat, steht bis heute noch nicht fest. Sicher ist nur, daß Krystalloide nach ihrer Einführung in den Subarachnoidealraum fast momentan in der Zirkulation nachgewiesen werden können, während der Durchtritt höher molekularer Stoffe weit langsamer geschieht. Diese Verschiedenheit der Durchtrittsgeschwindigkeit der Krystalloide und Kolloide weist darauf hin, daß der osmotische

Druck beim Durchtrittsmechanismus eine wesentliche Rolle spielt. Bei einem Protein (Pferdeserum), dessen osmotischer Druck fast null ist, konnten wir den Übertritt kleinster Mengen mit einer immerhin recht empfindlichen Reaktion erst nach 2 Stunden konstatieren.

Die langsam und nur in sehr geringen Teilquanten erfolgende Aufnahme von Proteinen aus dem Liquor ins Blut ist offenbar auch der Grund, warum man bei sensibilisierten Hunden und Kaninchen durch intralumbale und intracerebrale Antigeninjektionen keinen anaphylaktischen Shock auslösen kann. Der anaphylaktische Shock kommt eben nur dadurch zustande, daß im Blute eine bestimmte Antigenkonzentration rasch hergestellt wird; gleiches gilt vom primären Peptonshock, der beim Hunde zwar durch intravenöse Zufuhr einer hinreichenden Dosis von Witte-Pepton leicht und regelmäßig hervorgerufen werden kann, nicht aber, wie *Dixon* und *Halliburton* (1915) zeigen konnten, durch intracisternale Injektion. Meerschweinchen bilden eine Ausnahme, da bei dieser Tierspezies sowohl intracerebrale als auch intraspinale Antigeninjektionen akut letalen Shock erzeugen können. *A. Schwarzmann* wies nach, daß auch in diesem Falle der Shock vom Blut und nicht vom Gehirn aus hervorgerufen wird, und daß beim Meerschweinchen cerebral eingespritztes Pferdeserum rasch und in relativ großen Mengen in das zirkulierende Blut übertritt, wo es mit Hilfe der Präcipitinreaktion als sensibilisierendes Antigen schon nach wenigen Minuten — wenn auch nicht immer — festgestellt werden kann. Ob man indes aus dem abweichenden Verhalten des Meerschweinchens folgern darf, daß die Liquor-Blutschranke hier durchlässiger ist als bei andern Tierarten, erscheint zweifelhaft, einmal, weil intracerebrale Injektionen (die Angaben von *Schwarzmann* beziehen sich nur auf diese, nicht aber auch intracisternale Einspritzungen) die normalen Verhältnisse der Schranken stören, sodann weil sensibilisierte Meerschweinchen gegen das Eindringen von Antigen ins Blut weit empfindlicher sind als andere Tiere und weil ihr kleines Blutvolumen das Zustandekommen der shockauslösenden Antigenkonzentration in der Zirkulation begünstigt. Weitere, auf diesen Punkt Rücksicht nehmende Versuche wären hier angezeigt.

Zu erwägen wäre, ob die Meningitis, die nach intracisternaler Injektion von Pferdeserum entsteht, den Übertritt des artfremden Proteins ins Blut wesentlich begünstigt oder gar erst ermöglicht. Wie *Kassahara, Taniguchi* und *Ohi* (1930) gezeigt haben, entsteht nämlich nach intracisternaler Injektion von Pferdeserum immer eine aseptische Meningitis. Andere Autoren fanden aseptische Miningitis nach intracisternaler Injektion von Urotropin, Natriumsalicylat, Gallensalzen, Aqua dest., Luft, ja sogar nach nur mehrmaliger Punktion allein [*Le Fèvre de Aric* und *Millet* (1926), *Kassahara, Takaishi* und *Tamada* (1932), *Kassahara, Tatsumi, Asada* und *Kassahara* (1932), *Dujardin* und *Dumont* (1927), *Feldmann, Israelsson, Bojewskaja* und *Moreinis* (1928), *Jacchia* (1934).

Speransky, eigene Versuche]. Wir glauben aber nicht, daß die aseptische Meningitis für den Durchtritt des Pferdeserums durch die Liquor-Blutschranke maßgebend ist, weil wir das Pferdeserum im Blut schon zu einer Zeit nachzuweisen vermochten, wo die ersten Zeichen meningealer Reizung noch kaum angedeutet waren, schließlich auch, weil die Passage in umgekehrter Richtung möglich war (s. weiter unten), wo die Meningitis als Permeabilitätsfaktor nicht in Frage kam.

2. Versuchsreihe.

Übertritt von Pferdeserum aus dem Blut in den Liquor.

Bei der Prüfung des Übertrittes von Pferdeserum aus dem Blut in den Liquor gingen wir wie folgt vor:

Einer Reihe von gesunden Kaninchen (38) von ungefähr 2 kg Gewicht wurden 1 oder 5 oder 20 ccm Pferdeserum intravenös injiziert. Einige Stunden später (3, 10 oder 24 Stunden) entnahmen wir diesen Tieren durch Suboccipitalpunktion 0,3—0,5 ccm Liquor. Wenn sich dieser beim Zentrifugieren als erythrocytenfrei erwies, so wurde er unverdünnt im Präcipitationsröhrchen dem Antipferdeserum A 28 überschichtet und auf seinen Gehalt an Pferdeserum geprüft. Jedes Tier wurde nur einmal punktiert, um eine veränderte Permeabilität der Blut-Liquorschranke durch vorhergehende Punktionen ausschließen zu können. Die gewonnenen Resultate sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. Pferdeserumgehalt des Liquors nach intravenöser Injektion von Pferdeserum.

Intervalle zwischen der intravenösen Injektion des Pferdeserums und der Entnahme des Liquors.

Tier	3 Std.	9 Std.	24 Std.	
LS 61	—			Ausfall der Reaktion nach i.v. Injektion von 1 ccm P.S.
LS 62	—			
LS 56		—		
LS 57		-		
LS 31			—	
LS 39		±		Ausfall der Reaktion nach i.v. Injektion von 5 ccm P.S.
LS 40		±		
LS 50			slss +	
LS 67			slss +	
LS 68			slss +	
LS 44	1 +			Ausfall der Reaktion nach i.v. Injektion von 20 ccm P.S.
LS 58		slss +		
LS 59			1 +	
LS 63			+	
LS 64			+	
LS 65			+	

Anmerkung. Die Resultate der Präcipitinreaktionen sind mit denselben Zeichen wiedergegeben wie in Tabelle 1.

Die Blut-Liquorschranke ist somit im Gegensatz zu manchen früheren Angaben — auch in der Richtung Blut-Liquor für Pferdeserumprotein durchlässig. Der Durchtritt dieser Proteine oder möglicherweise nur die Möglichkeit ihres Nachweises im Liquor war jedoch von der Konzentration des Pferdeserums abhängig, welche durch eine intravenöse Injektion im Blut des Versuchstieres hergestellt worden war. Nach einer intravenösen Injektion von 1 ccm Pferdeserum gab der Liquor stets negative, nach 5 ccm Pferdeserum intravenös nur ganz schwach positive, an der Grenze (1:18000) stehende positive Resultate und erst die endovenöse Zufuhr von 20 ccm ergab stärkere Reaktionen im Liquor. Es sind also sehr große Dosen artfremden Serums, die in die Blutbahn gebracht werden müssen. Die Blutmenge beträgt beim Kaninchen durchschnittlich 5,46% des Körpergewichtes (*R. Jaffé,* l.c. S. 173), für Tiere von 2500 g also etwa 140 ccm, wovon etwa die Hälfte (= 70 ccm) auf das Plasma entfällt. 5 ccm Pferdeserum entsprechen somit 7% und 20 ccm 28% des Gesamtplasmas und die erstgenannte Konzentration genügte eben, um im Liquor Pferdeserum im Verhältnis von 1:18000 (etwa 0,006%) erscheinen zu lassen. Es würde sich also ergeben, daß sich die Pferdeserumkonzentration im Liquor zu jener im Blute wie 1:1200 verhält, wobei allerdings verschiedene Zeitpunkte (Momente der Liquorentnahme und der intravenösen Seruminjektion) miteinander in Beziehung gebracht werden. Nun ist es bekannt (s. u. a. *Doerr* und *R. Pick*), daß sich artfremde Sera, namentlich auch Pferdeserum, wenn man sie intravenös injiziert, nicht in unveränderter Konzentration im Blute halten, sondern daß sie schon in den ersten Stunden in ganz erheblichem Ausmaß aus der Zirkulation ausscheiden und in die Gewebe austreten. Aus unseren Versuchen (s. Tabelle 2) sowie aus den mit einer andern Technik gewonnenen Resultaten von *J. Freund* geht jedoch hervor, daß der Übergang des artfremden Serums aus dem Blut in den Liquor zwar schon kurze Zeit nach der intravenösen Injektion einsetzt, daß es aber mehrere Stunden dauert, bis die größtmögliche Konzentration im Liquor erreicht ist. Es wäre daher denkbar, daß die initiale, durch die intravenöse Injektion unmittelbar hergestellte Konzentration des Pferdeserums nicht ausschließlich für den Übergang in den Liquor maßgebend ist. Anderseits ist es unseres Erachtens auch nicht ganz richtig, wenn die Konzentration des artfremden Serumproteins im Blute erst zur Zeit der Liquorentnahme bestimmt und der ermittelte Wert zur Konzentration im Liquor in eine Beziehung gesetzt wird, welche die zahlenmäßige Bedingung für den Übertritt darstellen soll. Auf diese Weise bleiben ja die Verhältnisse, welche während der Zeit zwischen der intravenösen Injektion und der Liquorentnahme im Blute geherrscht haben, unberücksichtigt, und — besonders wenn die Liquorentnahme in einem späteren Zeitpunkt erfolgt — auch die Vorgänge im Liquor selbst, da artfremdes Serum (oder in demselben vorhandener Antikörper)

nicht nur in den Liquor übertreten, sondern aus demselben auch wieder verschwinden kann, wie aus den in Tabelle 1 wiedergegebenen Versuchsresultaten klar hervorgeht. So konnte auch *K. Burckhardt* zeigen, daß intracisternal injizierte oder aus dem Blut übergetretene Phagen aus dem Liquor schwinden, und zwar um so rascher, je niedriger die erzeugte Maximalkonzentration im Liquor war. Die von verschiedenen Autoren (*J. Freund, J. M. L. Burtenshaw, U. Friedemann* und Mitarbeiter) berechneten *„Blut-Liquorkoeffizienten"* könnten leicht für stabile Verhältniszahlen gehalten werden, obzwar sie allem Anschein nach den komplizierten, in der Zeit ablaufenden und aus negativen und positiven Summanden zusammengesetzten Vorgang nur *unvollkommen* erfassen[1].

Daß die Konzentration im Blutplasma bei dem Übergang der Pferdeserumproteine in den Liquor eine Rolle spielt, darf also wohl angenommen werden; es ist aber nicht klar wie sich dieser Faktor auswirkt. Es liegt der Hinweis natürlich nahe, daß schon unter normalen Verhältnissen zwischen dem Eiweißgehalt des Liquors und jenem des Blutplasmas eine beträchtliche Differenz besteht, welche ungefähr dieselbe Größenordnung (etwa 1:400 oder, nur auf die Globuline bezogen, etwa 1:800) aufweist, wie manche Verhältniszahlen, welche bei Passageversuchen ermittelt wurden. Im ersten Falle sind aber die Konzentrationen auf beiden Seiten der Schranke konstant, im zweiten sind sie in hohem Grade variabel und dementsprechend bewegen sich auch die Verhältniszahlen (Konzentration im Blutserum : Konzentration im Liquor) hier in einem weit größeren Intervall; bei den Versuchen von *Burtenshaw* an Menschen schwankten die Werte zwischen 39,5 und 800.

Wenn man den Übertritt von Pferdeserum in den Liquor mit Hilfe eines präcipitierenden Immunserums nachweist, hat man sich zu erinnern, daß das Pferdeserum verschiedene Eiweißantigene, Globuline und Albumine enthält und daß man durch die Immunisierung mit Pferdeserum infolgedessen Antisera bekommt, welche sowohl mit Globulinen als mit den Albuminen des Pferdeserums unter Niederschlagsbildung reagieren. Fällt der Präcipitintest im Liquor positiv aus, so muß dies nicht auf den Gehalt des Liquors an Globulinen beruhen; die Globuline sind es aber, für welche als Träger der Antikörper die Frage des Durchtritts durch die Blut-Hirnschranke besonders wichtig ist. Die hier mitgeteilten Resultate weisen also eine Lücke auf, welche — auch aus andern Gründen — durch Versuche mit Normal- und Immunglobulin ausgefüllt werden muß; über

[1] Die Berechtigung dieser Überlegung erhellt auch aus der Gegenüberstellung des Antikörpernachweises im Liquor von aktiv und passiv immunisierten Menschen und Tieren. Das Auftreten, der Anstieg und der Abfall der Antikörper im Blute vollziehen sich bei der aktiven Immunisierung in ganz anderer Art als wenn man eine große Dosis antikörperhaltigen Serums intravenös einspritzt. Selbst wenn in beiden Fällen ein annähernd gleicher „Blut-Liquorkoeffizient" festgestellt werden sollte, kann daher dieses Ergebnis auf verschiedene Weise zustande gekommen sein.

die Ergebnisse soll in einer folgenden Mitteilung berichtet werden. Inzwischen mag die Tatsache genügen, daß der Übertritt von Immunglobulinen indirekt (in Form von Antikörpern) von mehreren Autoren festgestellt werden konnte, und daß im Liquor von mit Meningokokkenserum injizierten Patienten Pferdeserumglobuline (neben Albuminen) in vier untersuchten Proben direkt nachweisbar war.

Zusammenfassung.

1. Intracisternal injiziertes Pferdeserum (0,6) wird beim Kaninchen erst nach 1—2 Stunden im Blute (Blutserum) nachweisbar. Die Konzentration des Pferdeserums im Blute ist zunächst (mit einem hochwertigen Präcipitin geprüft) minimal, nimmt dann etwas zu und erreicht am 2.—3. Tage ein Maximum; um diese Zeit ist das Pferdeserum bereits aus dem Liquor verschwunden. Nach dem 9. Tage kann das Pferdeserum auch im Blut nicht mehr festgestellt werden (Termin der Antikörperbildung?).

2. Die langsame und nur in geringer Menge erfolgende Aufnahme von körperfremden Eiweißstoffen aus dem Liquor in das Blut erklärt die Tatsache, daß man beim Hunde durch intracisternale Injektion von Witte-Pepton keinen Peptonshock und bei sensibilisierten Hunden und Kaninchen durch intracerebrale Reinjektion des Antigens keinen anaphylaktischen Shock auslösen kann. Das abweichende Verhalten des Meerschweinchens wird erörtert.

3. Intravenös injiziertes Pferdeserum kann in den Liquor übertreten und daselbst durch den Präcipitintest nachgewiesen werden, falls die in die Blutbahn gebrachte Dosis nicht zu klein war. Die in den Liquor übertretenden Mengen sind etwa 1000mal geringer als die initiale, im Blutplasma durch die intravenöse Einspritzung erzeugte Konzentration.

4. Der Durchtritt von Pferdeserum durch die Blut-Liquorschranke läßt in zeitlicher und quantitativer Hinsicht ähnliche Verhältnisse erkennen, wie sie von *K. Burckhardt* für die Passage von Coli- und Staphylokokkenphagen ermittelt wurden.

5. Der Nachweis des Überganges von Normalglobulinen aus dem Blut in den Liquor gestattet nicht den allgemeingültigen Schluß, daß die Blut-Liquorschranke auch für Immunglobuline (Antikörper) derselben oder anderer Serumarten in gleicher Weise permeabel ist.

Literatur.

Achard: Zit. nach *Riser* u. *Planques.* Ann. Méd. **31**, 115 (1932). — *Amoss* and *Eberson:* J. of exper. Med. **29**, 597 (1913). Zit. nach *Freund.* — *Becht* and *Greer:* J. inf. Dis. **7**, 127 (1910). Zit. nach *Walter.* — *Bieling* u. *Weichbrodt:* Arch. f. Psychiatr. **65**, 552 (1922) — *Brande* u. *Carlson:* Zit. nach *Walter,* 1908. — *Burckhardt, K.:* Arch. Virusforsch. **1**, 140, 247 (1939), im Druck. — *Burtenshaw:* Lancet

1938 II, 1513. — *Ciuca:* C. r. Soc. Biol. Paris **70**, 79 (1911). Zit. nach *Walter.* — *Ciuca* et *Danielopolu:* C. r. Soc. Biol. Paris **65 I**, 115, 903 (1939). — *Descombey:* C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 483 (1929). — *Dixon* and *Halliburton:* J. of Physiol. **50**, 207 (1915/16). — *Doerr, R.:* Handbuch der Virusforschung, Teil 2, im Druck. — *Doerr, R.* u. *C. Hallauer:* Z. Immunforsch. **47**, 363 (1926); **51**, 477 (1927). — *Doerr, R.* u. *R. Pick:* Zbl. Bakter. I Orig. **62**, 146 (1912). — *Dujardin* u. *Dumont:* Zbl. Hautkrkh. **21**, 469 (1927). — *Feldmann, Israelson, Bojewskaja* u. *Moreinis:* Z. Immun.-forsch. **58**, 312 (1928). — *Freund:* J. of exper. Med. **51**, 889 (1930). — *Friedemann, U., Zuger* and *Hollander:* J. of Immun. **36**, 219 (1939). — *Green, A. A., McKhann, Kapnick* and *Fahey:* J. of Immun. **36**, 245 (1939). — *Hallauer, C.:* Epidemische Kinderlähmung, S. 16. Bern 1938. — *Harmon:* Proc. 38th Ann. Meeting Soc. amer. Bact. Indianopolis 1937. Zit. nach *Burtenshaw.* — *Hectoen* and *Carlson:* J. inf. Dis. **7**, 319 (1910). Zit. nach *Walter.* — *Jacchia:* Riv. Neur. **6** (1934). — *Jaffé, R.:* Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere, Bd. 1, S. 247. Berlin 1931. — *Kabat, E. A.:* J. of exper. Med. **69**, 103 (1939). — *Kafka:* Z. Neur. **13**, 192 (1912). Zit. nach *Freund.* — *Kassahara, Takaishi* u. *Tamada:* Z. exper. Med. **80**, 347 (1932). — *Kassahara, Taniguchi* u. *Ohi:* Z. Neur. **126**, 394 (1930). — *Kassahara, Tatsumi, Asada* u. *Kassahara:* Z. exper. Med. **83**, 563 (1932). — *Koller:* Zit. nach *Walter*, 1902. — *Kolmer:* Arch. of Neur. **14**, 232 (1925). Zit. nach *Walter.* — *Krebs* u. *Wittgenstein:* Z. exper. Med. **49**, 615 (1926). — *Lapin* u. *Senevet:* Zit. nach *Walter*, 1919. — *Le Fèvre de Arric* et *Millet:* C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 782 (1926); **96**, 206 (1927). — *Lemaire* et *Debré:* J. Physiol. et Path. gén. **13**, 232 (1911). — *Lenette, E. H.* and *H. R. Reames:* J. of Immun. **34**, 215 (1938). — *Mader* u. *Sänger:* Klin. Wschr. **1925 I**, 213; **1926 I**, 1090. — *Muttermilch* et *Salomon:* C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 696 (1931). — *Nélis:* Rev. d'Immunol. **4**, 53 (1938). — *Netter* et *Debré:* C. r. Soc. Biol. Paris **66**, 976 (1909). — *Paic, M.:* Bull. Soc. Chim. biol. Paris **21**, 412 (1939). — *Parr* and *Goodale:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., N. Y. **32**, 315 (1934). Zit. nach *Burtenshaw.* — *Pawlow:* Arch. biol. Nauk. (russ.) **38**, 555 (1935). Zit. Ber. Physiol. **91**, 640. — *Ponomarew* u. *Kanarewskaja:* Z. Immun.forsch. **87**, 518 (1936). — *Ponomarew* u. *Perotti:* Z. Immun.forsch. **86**, 65 (1935). — *Ponomarew* et *Tchechkoff:* C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 376 (1927). — *Ramon* et *Descombey:* C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 358 (1931). — *Ransom:* Hoppe-Seylers Z. **31**, 282 (1900). Zit. nach *Freund.* — *Rossi:* Riv. Pat. nerv. **39**, 92 (1932). Zit. Ber. Physiol. **70**, 131. — *Roux* et *Borrel:* Ann. Inst. Pasteur **1898**. Zit. nach *Walter:* — *Schlesinger, M.:* Z. Hyg. **115**, 774 (1933). — *Schwarzmann, A.:* Z. Immun.-forsch. **69**, 379 (1930/31). — *Shibuya:* Zasshi **24** (1931); dtsch. Zusammenfassung S. 59. — *Singer* u. *Münzer:* Z. Immun.forsch. **47**, 532 (1926). — *Sohier, R.* et *Ch. Jauhnes:* Rev. d'Immunol. **5**, 241 (1939). — *Speransky:* Z. exper. Med. **64**, 126 (1929). Zit. nach *Ponomarew.* — *Starkenstein* u. *Zitterbart:* Wien. klin. Wschr. **1918 II**, 1317. — *Stern* et *Gautier:* Arch. internat. Physiol. **1921**, 174. — *Teneff:* Giorn. Batter. **9**, 998 (1932). Zit. Ber. Physiol. **72**, 536. — *Tiselius, A.:* Biochemic. J. **31**, 1464 (1937). — *Tiselius, A.* and *E. A. Kabat:* J. of exper. Med. **69**, 119 (1939). *Vio, E.:* Klin. Wschr. **1936 II**, 1490. — *Walter:* Die Blut-Liquorschranke. Leipzig: Georg Thieme 1929. — *Weed:* J. of Anat. a. Physiol. **72**, 181 (1937). — *Weil:* Zit. nach *Walter*, 1917. — *Widal* et *Sicard:* Ann. Inst. Pasteur **1898**. Zit. nach *Ponomarew* und *Perotti.* — *Zaloziecki:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **46**, 174 (1913).